

⑫ 公開特許公報 (A)

昭60-193917

⑬ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)10月2日

A 61 K 9/48

6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 多重構造軟カプセル剤

⑯ 特 願 昭59-47309

⑰ 出 願 昭59(1984)3月14日

⑱ 発 明 者	谷 口 榮 克	東京都世田谷区宮坂3丁目43番4号
⑱ 発 明 者	山 田 修	横浜市保土ヶ谷区星川2丁目6番4号
⑱ 発 明 者	牧 野 博 一	掛川市下俣719番地の2
⑱ 発 明 者	ウィリアム・チャールズ・ハバート	アメリカ合衆国フロリダ・クリアウオーター・サマースワース・ドライブ 2955
⑲ 出 願 人	アール・ビー・シーラ	東京都港区赤坂4丁目九番二十五号 新東洋赤坂ビル
	一株式会社	
⑳ 代 理 人	弁理士 矢野 敏雄	

BEST AVAILABLE COPY

明 細 書

- 1 発明の名称  
多重構造軟カプセル剤
- 2 特許請求の範囲
  1. 相溶性または胃液に対する化学的安定性もしくは吸収有効部位により分けられた物質群のうち最も遅く溶出さるべき群からの薬物の油性溶液または懸濁液をカプセル外皮膜で被覆してなる軟カプセルを核とし、他の群の薬物の油性溶液または懸濁液を内容液とし、より大きいサイズのカプセル外皮膜で被覆してなる多重構造の軟カプセル剤。
  2. 核となる軟カプセルが数個の小カプセルである、特許請求の範囲第1項記載の軟カプセル剤。
  3. 三重以上の多重構造の軟カプセル剤の場合、カプセルの内容物が空気または窒素のような気体である、特許請求の範囲第1項記載の軟カプセル剤。
  4. 外皮膜の厚さないしは重量が互いに異なる、

特許請求の範囲第1項記載の軟カプセル剤。

5. 油性溶液または懸濁液の溶媒ないしは分散媒が植物油または食用油脂またはワックスもしくはそれらの混合物である、特許請求の範囲第1項記載の軟カプセル剤。

6. 油性懸濁液がサスペンション・スラリーである、特許請求の範囲第1項記載の軟カプセル剤。

3 発明の詳細な説明

本発明は、軟カプセル剤、詳言すれば多重構造軟カプセル剤に係るものである。

軟カプセル剤は、油性薬物およびスラリー状薬物の製剤化に適した剤形であつて、ビタミン剤、肝油およびその他の悪味、悪臭があつて飲み難い多くの医薬品の製剤に広く用いられている。

しかし、2種または数種の薬物を同時に投与したい場合には、内容液に2種または数種の薬物を混入懸濁させて軟カプセルに充填しなければならぬので、配合禁忌の薬物は同一カプセ

ル内に充填できない、つまり、薬物相互間で経時的に徐々に反応し、その結果カプセルの外観が損なわれ、薬効が低下してしまうという欠点がある。

殊に、(1)胃液の作用を受けて無効になる、つまり分解ないしは変化して不活性化する薬物、たとえばパンクレアチンなどの酵素製剤、ホルモン剤、ある種の抗生物質、乳酸菌製剤、活性ビタミンB<sub>1</sub>剤など、(2)胃に作用して消化作用阻害、嘔吐などの副作用を呈する薬物、たとえばサリチル酸製剤ないしはエチオナミド、ジエチルステロイド、エメチン、アテプリンなど、(3)腸内で選択的に働かせたいが腸に到達するまでに放出されてしまう薬物、たとえば駆虫薬、腸内殺菌剤、および(4)作用延長および作用調節が望まれる薬剤に対しては、薬物が薬物吸収有効部位で適切に吸収され、しかも経時的に安定な軟カプセル剤が切望されていた。

本発明者らは、この目的が多重構造の軟カプセル剤によつて十分達成されることを見出

した。

本発明による多重構造軟カプセル剤は、相溶性ないしは胃液に対する化学的安定性あるいは体内での吸収有効部位により分けられた物質群のうち最も遅く溶出さるべき群からの薬物の油性溶液または懸濁液をカプセル外皮膜で被覆してなる軟カプセルを、他の群の薬物の油性溶液または懸濁液を内容液としより大きいサイズのカプセル外皮膜で被覆してなるものである。

外皮膜の厚さは、一般に0.5～2mmであり、また膜の厚さは所望により核カプセルのものとそれ以降のものとで相違していてもよい。

内容薬液の溶媒としては、普通植物油または食用油脂もしくはそれらの混合物が使用され、従つて内容薬液は植物油中の油性溶液ならびに食用油脂等に分散懸濁させた懸濁液、いわゆるサスペンション・スラリーを包含する。

最初の、つまり最も遅く溶出さるべき物質群の薬物を含有するカプセルは、所望により数個であつてもよい。

また、本発明による軟カプセル剤は、三重以上の多重構造のものを包含し、この場合必要に応じ最外側外皮膜の内側に薬液に代えて空気ないしは窒素のような気体を存在させたものも本発明の範囲内である。

薬剤の作用調節ないしは作用延長は、外皮膜の厚さの調節または分散媒の組成の選択あるいはその双方によつて行なわれる。

本発明の多重構造軟カプセル剤は、所望の体内作用部位における薬物の溶出ないしは段階的放出が容易に達成されるので、殊に徐放性カプセル剤および腸溶性カプセル剤として極めて好適である。

次に実施例につき、本発明を詳述する。

#### 例 1

カプセル外皮膜用のゼラチン薄板は次のようにして得られる：

溶解釜中で、ゼラチン420部、グリセリン210部、精製水370部からなる攪拌混合物を80～90℃の温度で減圧脱泡下に溶解し、

得られるゾル溶液をアール・ピー・シーラー社製スプレダー・ボックスを用いて厚さを調節しながら流延させるとともに冷風によりゲル化させて均一な厚さのゼラチン薄板とする。

こうして製したゼラチン薄板2枚を、左右対称の鋳型の間にはさみ、カプセル外皮膜を圧縮成形し、同時に鋳型上方に配置された薬注ポンプにより、下記組成の薬液1を外皮膜中に加圧充填するとともに、鋳型の回転により外皮膜を溶封下に打抜いて軟カプセルを得、これを熱風回転式乾燥機中で乾燥する。こうして、内容液110mgおよび外皮膜45mgよりなる軟カプセルを得る。

次いで、こうして得た軟カプセルを内包する下記組成の薬液2を、上記よりも大きい寸法の鋳型を用いて同様の方法で外皮膜で被覆する。この場合、内容液は120mgおよび外皮膜は200mgである。こうして二重構造のカプセル剤が得られる。

薬液1の処方		薬液2の処方
アスピリン	30mg	30mg
植 物 油	65mg	70mg
食 用 油 脂	15mg	20mg
	110mg	120mg

上記二重カプセル剤に崩壊試験（第10改正日本薬局方、一般試験法第36頁「崩壊試験法」のカプセル剤の項参照）を行ない、次表に示す結果を得た。

第1液*による試験		
	薬液 1	薬液 2
内容物の流出しはじめた時間	15~20分	6~8分
皮膜の溶解が終った時間	25~36分	13~16分

\* 第1液は人工胃液ないし人工消化液とも呼ばれ、塩化ナトリウム2.0gに希塩酸24.0mlおよび水を加えて1000mlとしたもので、pH約1.2の無色透明の溶液である。

例 2

第1液による試験

	薬液 3		薬液 4
	1	2	
内容物の流出しはじめた時間	20~25分	20~25分	7~9分
皮膜の溶解が終った時間	30~40分	30~40分	15~20分

例 3

ビタミンA油と植物油とからなる混合液（薬液5）を内容液として例1に示した方法で軟カプセルをつくる。次いで、こうして得たカプセルを内包し、ビタミンD<sub>3</sub>と植物油とからなる混合物（薬液6）を内容液とし、例1と同様にして外皮膜で被覆して二重カプセルをつくる。

この二重カプセルを核として、ビタミンEと植物油との混合物（薬液7）を内容液にして三重構造のカプセルをつくり、この三重カプセルを引続き窒素ガスを内容物として外皮膜で被覆して四重構造のカプセル剤をつくつた。

それぞれの薬液の組成および外皮膜重量は次

ビタミンC、植物油、食用油脂を良く攪拌して均一なスラリー液（薬液3）をつくり、例1に示した方法で薬液3を内容液とする軟カプセルを2個つくり、乾燥した後、より大きい寸法の鋳型を用い、これら2個のカプセルを内包する薬液4を内容液として下記組成の外皮膜で同様に被覆する。2カプセルを内包する二重カプセル剤が得られる。

薬液3の処方		薬液4の処方
薬 物	ビタミンC 30mg	ニコチン酸アミド 10mg
植 物 油	65mg	50mg
食用油 脂	15mg	10mg
	110mg	70mg

外皮膜重量（内包カプセル皮膜）45mg（外包カプセル皮膜）433g

上記の2カプセル内包の二重カプセル剤につき例1に示したように行なつた崩壊試験の結果は次のとおりである。

のとおりであつた。

(I) 薬液5の処方

ビタミンA油	10mg	外皮膜重量（核となるカプセル）:
		40mg
植 物 油	50mg	
	60mg	

(II) 薬液6の処方

ビタミンD <sub>3</sub>	1mg	外皮膜重量（二重目のカプセル）:
		107mg
植 物 油	30mg	
	31mg	

(III) 薬液7の処方

ビタミンE	30mg	外皮膜重量（三重目のカプセル）:
		200mg
植 物 油	20mg	
	50mg	

(IV) 最外側外皮膜の重量 518mg

上記多重カプセル剤に、第10改正日本薬局方所載の腸溶性カプセル剤の崩壊試験法に従つて、第1液による試験を行ない、引き続き第2

液による試験を行なった。この第2液は人工腸液であつて、0.2Mリン酸二水素カリウム試液250mlに0.2N水酸化ナトリウム試液118mlおよび水を加えて1000mlとした、pH約6.8を示す無色透明の溶液である。

局方による腸溶性カプセル剤として適合するものと認められる。

## 第1液による試験

	内容物の流出しはじめた時間	皮膜の溶解が終つた時間
窒素ガス	2～7分	14～15分
薬液 7	20～25分	30～40分
薬液 6	50～55分	(65～70分)
薬液 5	崩壊せず	崩壊せず

## 第2液による試験

薬液 5	6～8分	12～15分
------	------	--------

上記試験結果から、本例による多重カプセル剤は第1液使用の場合60分間には完全に溶解せず、第2液では30分以内に崩壊するので、

代理人 弁理士 矢野 敏 雄



BEST AVAILABLE COPY